

氏 名	新 島 聡
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 550 号
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 19 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	クロピドグレル、プラスグレル投与下における血小板反応性の比較
論文審査委員	(委員長) 教授 三 澤 吉 雄
	(委 員) 准教授 相 澤 健 一 准教授 三 橋 武 司

論文内容の要旨

1 研究目的

新規の P2Y₁₂ 阻害薬であるプラスグレルは、最も一般的に使用されているクロピドグレルよりも強力な抗血小板作用を発揮するが、効果不十分例も散見し抗血小板作用に影響を及ぼす因子の解明は不十分である。本研究は、プラスグレルとクロピドグレル投与後の血小板機能を詳細に比較し、それぞれの抗血小板作用に影響を及ぼす患者背景因子や各薬剤の新たな薬理学的な特徴を見出すことを目的とする。

2 研究方法

経皮的冠動脈形成術を予定している安定狭心症患者 40 名を無作為に 2 群に分け、心臓カテーテル検査前日にプラスグレル 20mg またはクロピドグレル 300mg のローディング投与を行った。投与後は経時的に採血を行い、血中クロピドグレル・プラスグレル代謝産物濃度、VASP のリン酸化、血小板凝集能を評価した。また、ローディング投与翌日からは維持量(プラスグレル 3.75mg、クロピドグレル 75mg)を継続した。退院後 1 回目の外来で VASP のリン酸化、血小板凝集能を評価し、薬剤をそれぞれスイッチし 2 回目の外来でも同様に評価した。

3 研究成果

プラスグレルはクロピドグレルよりも、ローディング量投与後は大凝集塊だけでなく、効率的に中凝集塊と小凝集塊の形成をも抑制した。クロピドグレルは大凝集塊の形成を抑制したが、中凝集塊と小凝集塊は増加した。ローディング量投与後の血小板反応性に影響する因子を調べた結果、糖尿病のみが独立してプラスグレル代謝産物濃度と血小板反応性を規定したが、クロピドグレルでは糖尿病の影響は認められなかった。一方で、睡眠呼吸障害がクロピドグレルローディング量投与後の血小板反応性に影響していた。維持量継続時は体表面積のみがプラスグレルに影響を及ぼす独立因子であった。高血圧と脂質異常症は有意ではなかったものの、プラスグレル継続時の血小板反応性に影響する傾向があった。体表面積 ≥ 2.0 m²、高血圧、脂質異常症の 3 つをリスク因子として解析した結果、リスク数が多い患者では VASP-PRI が有意に高値であった。

4 考察

糖尿病の影響が薬剤間で異なる理由としては、それぞれの薬剤が活性代謝産物になるまでの過程に差があることが挙げられる。クロピドグレルは腸管で活性化されるのはわずか 15%のみで、肝臓でチトクローム P450 (CYP) により 2 回の代謝を受ける。プラスグレルはほとんどが腸管で活性化され、CYP により代謝されるのは 1 回だけである。以上より、糖尿病は CYP 代謝よりも腸管吸収に関与し、薬剤の効果を遅らせる可能性が考えられる。実際、多くの糖尿病患者では自律神経障害により胃排泄能が低下していると言われている。腸管でほとんどが活性化されるプラスグレルは糖尿病の影響を強く受け、肝代謝の回数が多いクロピドグレルは糖尿病よりも CYP 多型の影響を強く受けると考えられる。本研究では、クロピドグレルローディング投与後の血小板反応性に睡眠呼吸障害が影響していた。クロピドグレル代謝産物濃度と血小板反応性の関連が低かったことから、睡眠呼吸障害は P2Y₁₂ を介さない別の経路により血小板凝集を亢進させている可能性がある。維持量継続時の VASP-PRI への糖尿病の影響は小さかったが、維持量はより少量の薬剤が持続的に使用されるため、糖尿病の薬剤吸収過程よりも、体重あたりの薬剤投与量がより重要になると思われる。

5 結論

プラスグレルはクロピドグレルよりも、ローディング量投与後は効率的に小凝集塊の形成をも抑制した。糖尿病がローディング量投与後のプラスグレル代謝産物濃度と血小板反応性を規定したが、クロピドグレルでは糖尿病の影響は認められなかった。一方で、睡眠呼吸障害がクロピドグレルローディング量投与後の血小板反応性に影響していた。維持量継続時は体表面積がプラスグレルに影響を及ぼす独立因子であった。体表面積の他に、高血圧と脂質異常症を合併していれば、プラスグレル維持量継続時の効果を減弱させることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

最終試験では、紳士的な態度でプレゼンテーションを行った。言語の選択も明快で、内容説明も明瞭であった。発表時間も適正で、3 名の審査委員からの質問にも滞りなく対応し、本研究への理解の深さを感じとることができた。また、循環器疾患を専門とする申請者であることから、循環器疾患に対する一般的事項について審査委員から質問があったが、これらに対しても日常の診療姿勢を反映する真摯な応答があった。

また審査用に提出された論文には、誤った図および不備のある図や本研究からは断言が困難な事象への言及（睡眠障害とクロピドグレルとの関係など）があったため、訂正を要求した。なお後日、これらの図が適正に修正されていることを確認した。

以上から、申請者の論文を学位論文として相応しいと審査員一同で判断した。

最終試験の結果の要旨

本論文は、新たなる抗血小板薬クロピドグレルとプラスグレルの生体での薬理作用を比較研究

したものである。両薬共に虚血性心疾患のカテーテル治療後などに冠動脈の再狭窄予防として用いられるが、出血などの合併症の問題もあるなど、生体内での薬理作用解明は十分ではない。両薬をそれぞれでローディングした後ではクロピドグレルが血小板の大凝集塊形成抑制が、プラスグレルでは大中小の凝集塊形成抑制が観察された。また、ローディング後の抗血小板作用は、プラスグレルのみが糖尿病により作用が減弱されることが判明した。この点は、既に雑誌”Thrombosis Journal”への掲載が決定している。さらに維持量投与時での比較では、プラスグレルのみが体表面積や高血圧・肥満などにより作用が減弱されることが示唆された。

臨床上、抗血小板薬の作用が症例によって均一ではないことが治療上の難題である。抗血小板薬の投与中は、出血性副作用のみならず、血栓形成による再狭窄もしばしば観察される。虚血性疾患を有する症例は、糖尿病・肥満・高血圧などの危険因子を合併していることが多く、並存するこれらの疾患の有無などにより、投与方法や投与量などへの配慮が不可欠と推測されるが、今日の治療指針ではこの点が全く言及されていない。更なる研究の積み重ねにより、いわゆるテーラーメイド型の投与方法が確立されることを期待したい。